



WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
PCT
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation 6 : C07D 493/04, C07C 47/21, C07D 319/06, 277/24, C07C 59/01</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/08849</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 5. März 1998 (05.03.98)</p>									
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE97/00111</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 15. Januar 1997 (15.01.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:</p> <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 60%;">196 36 343.8</td> <td style="width: 20%;">30. August 1996 (30.08.96)</td> <td style="width: 20%;">DE</td> </tr> <tr> <td>196 45 361.5</td> <td>28. Oktober 1996 (28.10.96)</td> <td>DE</td> </tr> <tr> <td>196 45 362.3</td> <td>28. Oktober 1996 (28.10.96)</td> <td>DE</td> </tr> </table> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): NOVARTIS AKTIENGESellschaft [CH/CH]; Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHINZER, Dieter [DE/DE]; Neuköllnstrasse 33, D-38108 Braunschweig (DE). LIMBERG, Anja [DE/DE]; Autorstrasse 1a, D-38102 Braunschweig (DE). BÖHM, Oliver, M. [DE/DE]; Kreuzstrasse 109, D-38118 Braunschweig (DE). BAUER, Armin [DE/DE]; Spielmannstrasse 16, D-38106 Braunschweig (DE). CORDES, Martin [DE/DE]; Alte-Wiegk-Ring 12, D-38106 Braunschweig (DE).</p>		196 36 343.8	30. August 1996 (30.08.96)	DE	196 45 361.5	28. Oktober 1996 (28.10.96)	DE	196 45 362.3	28. Oktober 1996 (28.10.96)	DE	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.</p>
196 36 343.8	30. August 1996 (30.08.96)	DE									
196 45 361.5	28. Oktober 1996 (28.10.96)	DE									
196 45 362.3	28. Oktober 1996 (28.10.96)	DE									

(54) Title: **METHOD FOR PRODUCING EPOTHILONES, AND INTERMEDIATE PRODUCTS OBTAINED DURING THE PRODUCTION PROCESS**

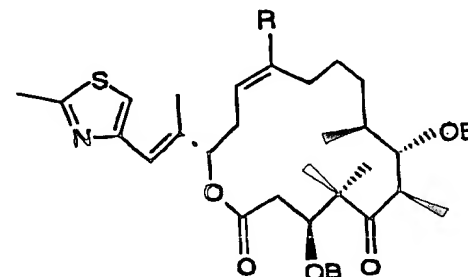
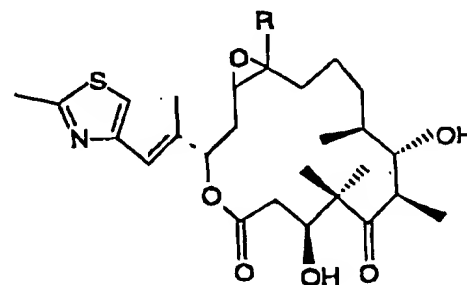
(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON EPOTHILONEN UND ZWISCHENPRODUKTE INNERHALB DES VERFAHRENS**

(57) Abstract

The invention pertains to a method for producing epothilones and also relates to intermediate products obtained during the production process. Epothilone A and B are natural substances which can be produced by microorganisms and have similar properties to those of taxol and, therefore, are of interest to the pharmaceutical chemistry.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von Epothilonen und Zwischenprodukte innerhalb des Verfahrens. Epothilon A und B sind Naturstoffe, die durch Mikroorganismen hergestellt werden können und die Taxol-ähnliche Eigenschaften besitzen und somit besonderes Interesse in der Arzneimittelchemie besitzen.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Letland	SZ	Swasiland
AZ	Azerbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

PCT/DE97/00111

WO 98/08849

Verfahren zur Herstellung von Epothilonen und Zwischenprodukte innerhalb des Verfahrens

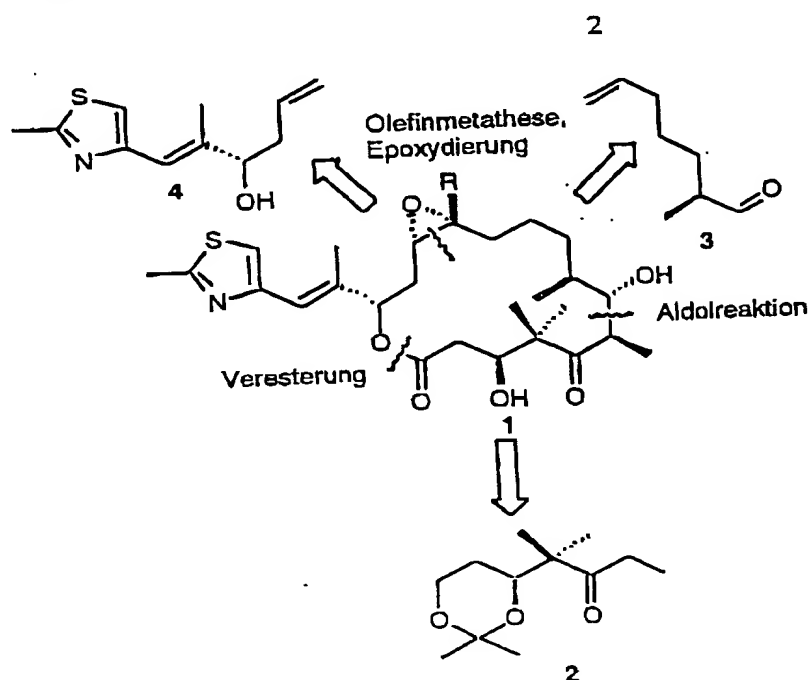
Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von Epothilonen und Zwischenprodukte innerhalb des Verfahrens.

Epothilone 1 (DE 41 38 042 C2) stellen eine neue Klasse Tubulin-stabilisierender Naturstoffe mit Taxol-artiger Wirkung dar. Besonders ihre cytotoxische Wirkung gegenüber Arzneimittel-resistenten Tumorzelllinien ist von enormer Bedeutung für eine potentielle Anwendung in der Krebstherapie [G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1671; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1567; D. Schinzer "Epothilones - New Promising Microtubule-stabilizing Natural Products with Taxol-like Biological Activity", *Eur. Chem. Chron.* **1996**, *1*, 7; D. M. Bollag, P. A. McQueney, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Goetz, E. Lazarides, C. M. Woods, *Cancer Res.* **1995**, *55*, 2325].

Epothilone 1 (A: R = H, B: R = Me) wurden kürzlich aus Myxobakterien isoliert und sind über Fermentation zugänglich. Bedingt durch die sehr interessanten biologischen Eigenschaften ist die Synthese der Epothilone von größter Bedeutung. Gegenstand der Erfindung ist die Totalsynthese von Epothilon A und B 1.

WO 98/08849

PCT/DE97/00111



Schema 1. Retrosynthetische Analyse,

[D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, *Chem. Eur. J.* 1996, 2, 1477].

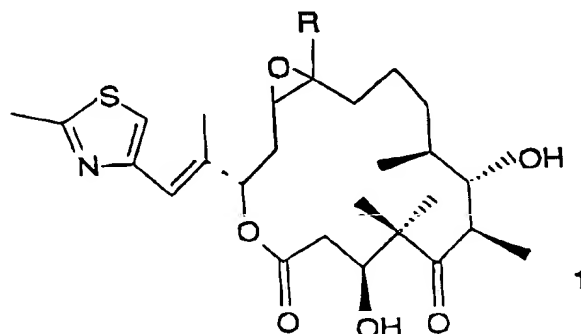
Epothilone 1 sind in konvergenter Reaktionsführung aus den drei Bausteinen 2, 3 und 4 zugänglich. Wie die Retrosynthese in Schema 1 zeigt, werden die Bausteine 2 und 3 in einer stereoselektiven Aldolreaktion verknüpft. Eine Veresterung mit Fragment 4 liefert das fast vollständig funktionalisierte Fragment 17, welches in einer Ringschlußmetathese zu Deoxy-epothilon A 19 cyclisiert wird. Eine abschließende Epoxydierung liefert schließlich 1. Der Schlüsselschritt in der Synthese ist die stereoselektive Aldolreaktion der Fragmente 2 und 3 (zugänglich aus der kommerziell erhältlichen Heptensäure). Unter kinetisch kontrollierten Reaktionsbedingungen in Gegenwart von LDA erhält man in 70% Ausbeute ausschließlich die gewünschte Verbindung 5 mit den vier korrekt platzierten Asymmetriezentren. Es kommt hier offensichtlich durch eine doppelte Stereodifferenzierung zu einer chiralen Übersteuerung der bevorzugten *Cram*-Selektivität des Aldehyds 3, da beide Reaktionspartner in optisch aktiver Form eingesetzt werden.

PCT/DE97/00111

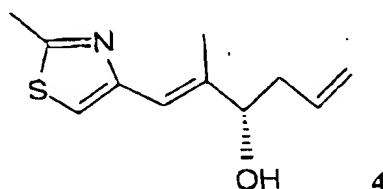
WO 98/08849

3

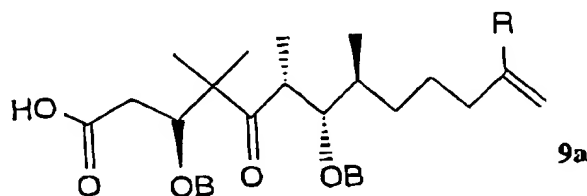
Die Erfindung betrifft also ein Verfahren zur Herstellung von Epitholon A oder B der allgemeinen Formel 1



worin R=Wasserstoff (A) oder eine Methylgruppe (B) bedeuten,
wobei ein Thiazolalkyldien-alkohol-derivat der Formel 4



mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel 9a



worin B= Benzyl-, Tetrahydropyranyl- und/oder eine Silylschutzgruppe(n) und
R=Wasserstoff oder Methyl
bedeuten,

verestert wird, der erhaltene Ester mittels einer Olefinmetathese in Gegenwart eines
Edelmetallkatalysators ringgeschlossen, gegebenenfalls die Hydroxylschutzgruppen

PCT/DE97/00111

WO 98/08849

4

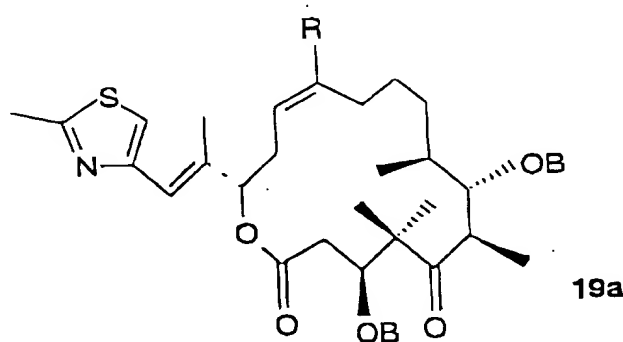
gespalten werden, die neu entstandene Doppelbindung epoxidiert wird und gegebenenfalls die Hydroxylschutzgruppen gespalten werden.

Als Silylschutzgruppen **B** eignen sich in der Regel alle unterschiedlichen Trialkyl- oder Diaryl-alkyl-silylschutzgruppen, insbesondere die tert.-Butyl-dimethyl-, Trimethylsilyl- und Diphenyl-tert.-butyl-silylgruppen.

Die Dervate **4a** und **9a** werden verestert, vorzugsweise durch Anwendung von DCCl/DMAP und der so erhaltene Ester mit den zwei endständigen Alkengruppen wird durch Olefinmetathese, vorzugsweise durch Anwendung von $\text{RuCl}_2(=\text{CHPh})(\text{PCy}_3)_2$ (Grubbs-Katalysator) ringgeschlossen (J. Org. Chem. **1996**, 61, 3942 - 3943; Tetrahedron **1996**, 52, 7251 - 7264; J. Am. Chem. Soc., **1995**, 117, 12364 - 12365; J. Am. Chem. Soc., **1995**, 117, 2943 - 2944 und Tetrahedron Lett.; **1994**, 35, 3191 - 3194, J. Am. Chem. Soc., **1996**, 118, 6634 - 6640 und J. Am. Chem. Soc., **1995**, 118, 100 - 110.

Die Epoxidierung der neu entstandenen Doppelbindung erfolgt vorzugsweise mittels Persäure, z. B. Perchlorsäuresäure, oder Peroxid, z. B. Cumolhydroperoxid oder Dimethyldioxiran.

Weiter beinhaltet die Erfindung Desoxy-epothilone gemäß allgemeiner Formel **19a**

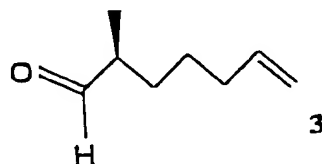


worin **B** = Wasserstoff, Benzyl-, p-Methoxybenzyl-, Tetrahydropyranyl- und/oder eine Silylschutzgruppe(n) und **R** = Wasserstoff oder Methyl bedeuten,
 (2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-on) **2**,
 2-Methyl-6-heptenal **3**

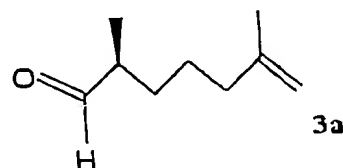
WO 98/08849

PCT/DE97/00111

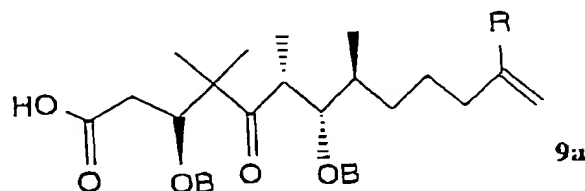
5



und 2,6-Dimethyl-6-heptenal 3a,

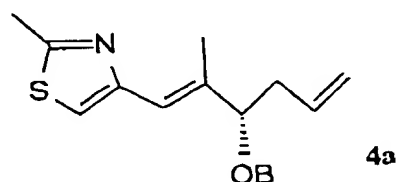


und Verbindungen der allgemeinen Formel 9a



worin B= Benzyl-, Tetrahydropyranyl- und/oder eine Silylschutzgruppe(n) und
R=Wasserstoff oder Methyl,
bedeuten,

und die Bedeutung von B im Molekül unterschiedlich sein kann,
und Verbindungen der allgemeinen Formel 4a



worin

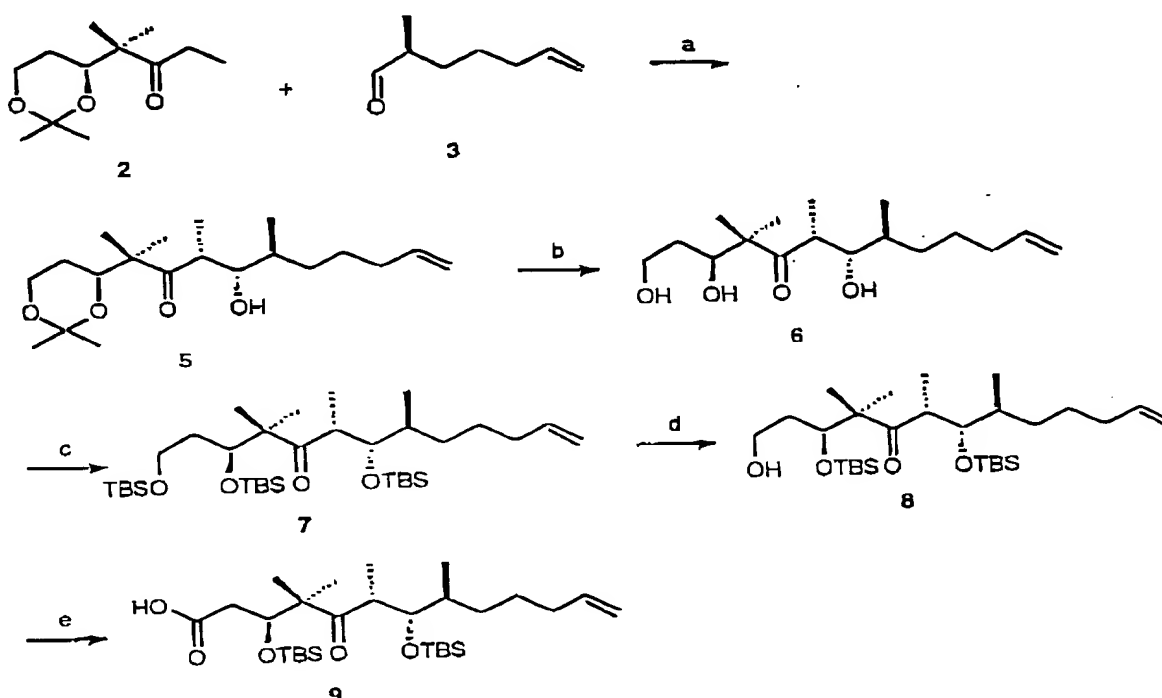
B=Wasserstoff, Benzyl-, p-Methoxybenzyl-, Tetrahydropyranyl- oder eine
Silylschutzgruppe bedeutet und
(4S,6S)-2-(2,2-dimethyl-[1,3] dioxan-4-yl)-5-hydroxy-

WO 98/08849

PCT/DE97/00111

6

sowie Stereoisomere der beanspruchten Verbindungen.

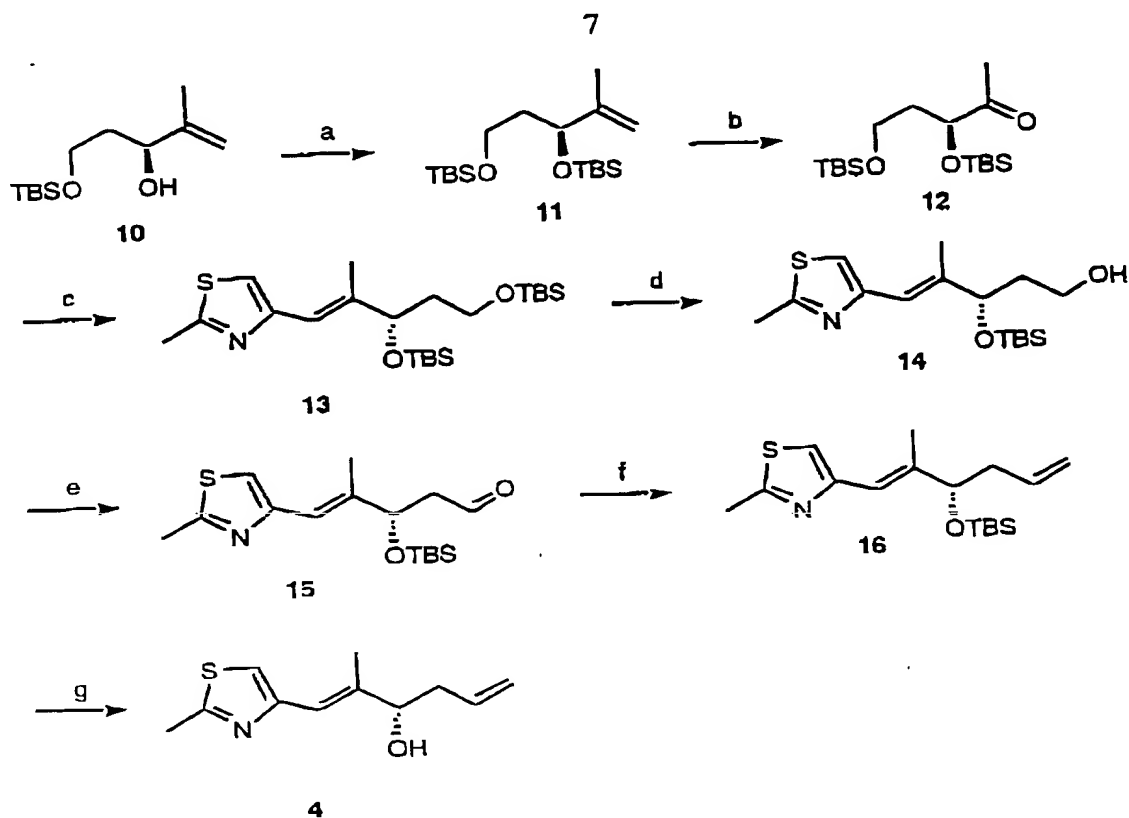


Schema 2. a) LDA, THF, - 78 °C, 70%; b) Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS), MeOH, RT, 36 h, 88%; c) 12 Äq. $t\text{BuMe}_2\text{SiOTf}$ (Tf = Trifluormethansulfonat), 6 Äq. 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , - 78 °C, 96%; d) 0.2 Äq. CSA (Camphersulfonsäure), MeOH, CH_2Cl_2 , 0 °C, 5 h, 82%; e) 11 Äq. Pyridiniumdichromat (PDC), DMF, RT, 36 h, 79%.

Die Spaltung des Acetonids 5 zum Triol 6 gelingt glatt in Gegenwart von Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS). Eine sich anschließende Trisilylierung mit TBSOTf und Lutidin als Hilfsbase liefert die gewünschte Verbindung 7. Um die Oxidation zur Säure 9 zu ermöglichen, muß selektiv die primäre Silylgruppe abgespalten werden. Dies gelingt glatt in Gegenwart von Camphersulfonsäure (CSA) und generiert Verbindung 8. Eine abschließende Oxidation mit Pyridiniumdichromat (PDC) produziert Fragment 9, welches die C1-C12-Untereinheit von 1 darstellt.

WO 98/08849

PCT/DE97/00111



Schema 3. a) TBSCl, Imidazol, DMF, RT, 10 h, 98%; b) O₃, PPh₃, CH₂Cl₂, - 78 °C, 70%; c) 1.5 Äq. Diethyl (2-methylthiazol-4-yl)methanphosphonat, *n*BuLi, THF, - 78 °C -> RT, 75%; d) HF, MeCN, einige Glassplitter, 0 °C, 87%; e) Dess-Martin-Periodinan, CH₂Cl₂, RT, 1 h, 78%; f) 1.85 Äq. PPh₃MeBr/NaNH₂, THF, RT, 20 min., 83%; g) 2.5 Äq. Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF), Molsieb 4 A, THF, - 78 °C -> RT, 99%.

Der über eine Sharpless Resolution zugängliche (S)-Alkohol **10** [D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, *Chem. Eur. J.* 1996, 2, 1477] wurde zunächst mit TBSCl silyliert, anschließend zum Methylketon **12** ozonisiert und in einer stereoselektiven Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion zum tricyclischen Olefin **13** umgesetzt. Eine selektive Desilylierung mit HF in Acetonitril liefert Verbindung **14**. Die Desilylierung zu **14** funktioniert nur in Gegenwart einiger Glassplitter; offensichtlich wird die Reaktion durch H₂SiF₆ katalysiert. Dess-Martin Oxidation, gefolgt von einer Wittig-

WO 98/08849

PCT/DE97/00111

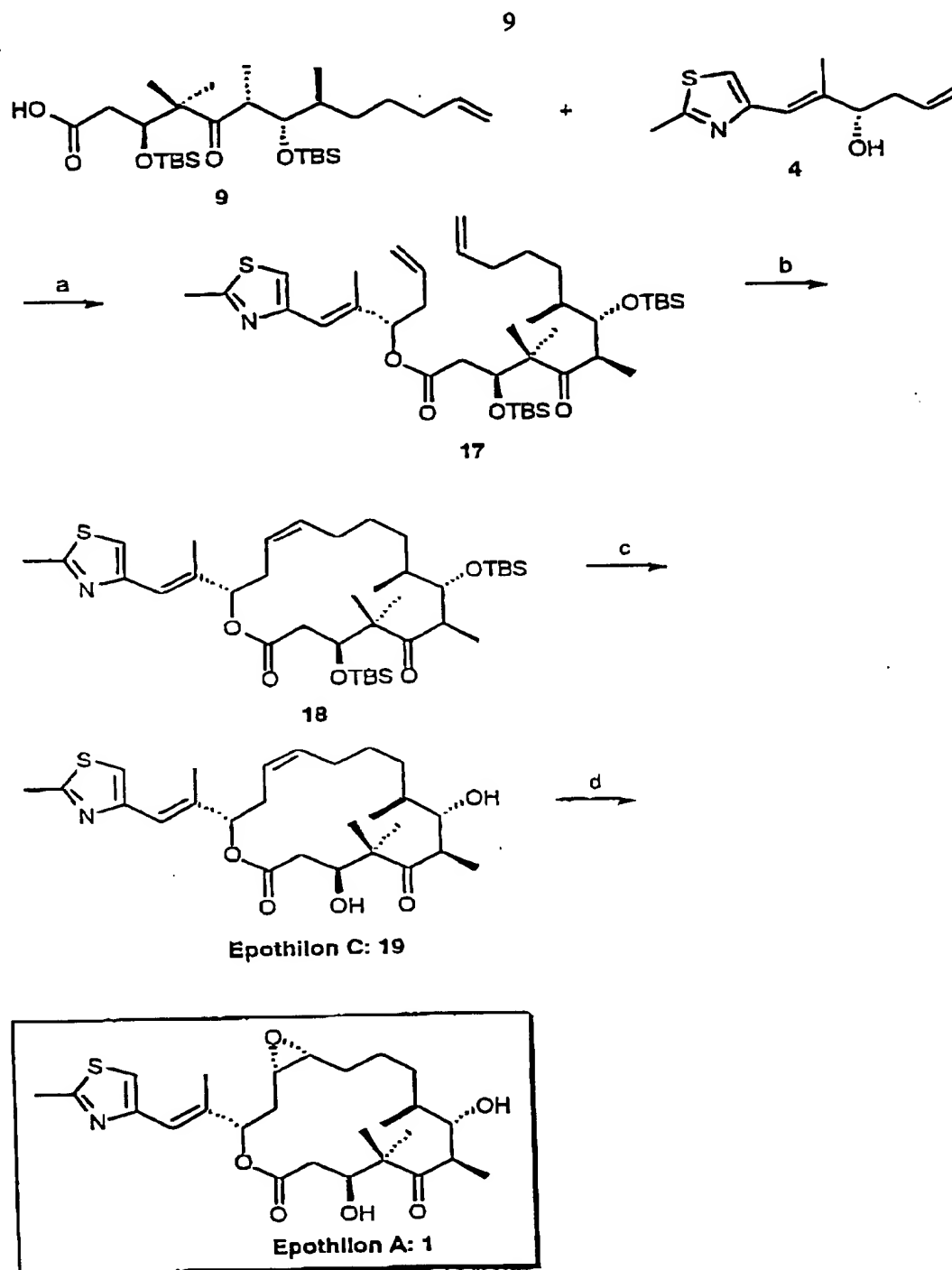
8

Olefinierung generiert Verbindung 16, die in einer abschließenden Desilylierung mit TBAF in THF Segment 4 liefert.

Die Veresterung der Bausteine 9 und 4 in Gegenwart von DCC und 4-DMAP erzeugt Verbindung 17, welche in stereochemisch homogener Form isoliert wird.

WO 98/08849

PCT/DE97/00111



Schema 4. a) 1.3 eq. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), 0.2 eq. 4-Dimethylaminopyridin (4-DMAP), CH_2Cl_2 , RT, 12 h, 80%; b) $\text{Cl}_2[\text{RuCHPh}](\text{PCy}_3)_2$, CH_2Cl_2 , RT, 12 h, 94% (Z : E = 1 : 1); c) HF, MeCN, Et_2O , RT, 12 h, 65%, d) Dimethyldioxiran, CH_2Cl_2 , - 35 °C, 2 h, 48%.

WO 98/08849

PCT/DE97/00111

10

Ringschlußmetathese mit $\text{Cl}_2[\text{RuCHPh}](\text{PCy}_3)_2$ in CH_2Cl_2 liefert **18** als Diastereomerengemisch ($Z:E = 1:1$) in 94% Ausbeute. Den Abschluß der Totalsynthese bilden die Desilylierung mit HF in Acetonitril/Ether zu **19** und eine regio- und stereoselektive Epoxydierung mit Dimethyldioxiran zu **1**. Das Hauptprodukt dieser Reaktion ist (-)-Epothilon A, das chromatographisch und spektroskopisch mit einer authentischen Probe identisch ist.

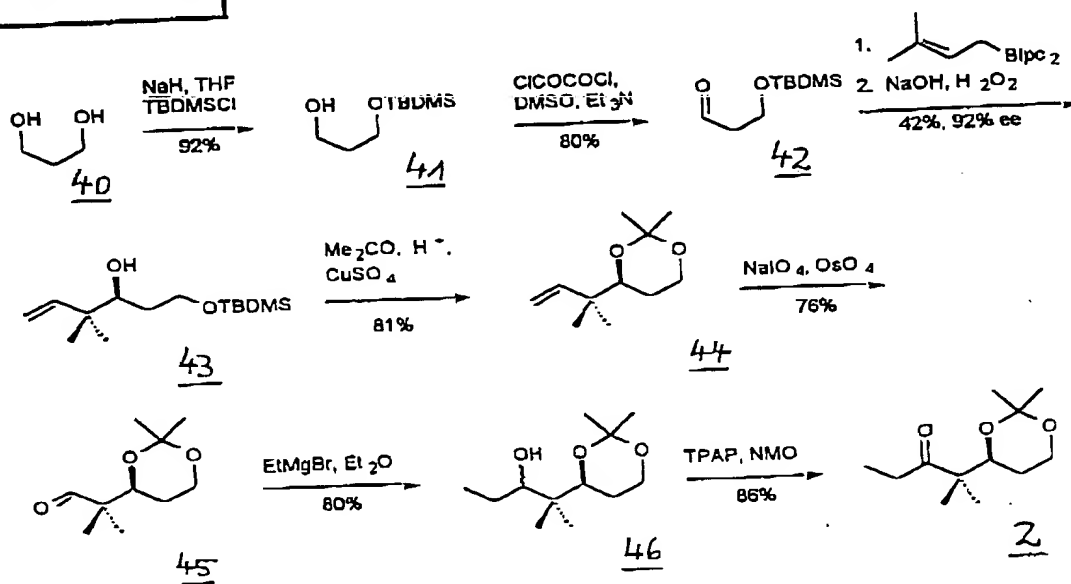
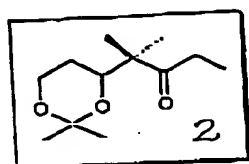
Insgesamt wurde eine streng konvergente Synthese beschrieben, welche viele Optionen zu Analoga offenhält, was im Hinblick auf die biologische Aktivität bedeutsam ist. Die gesamte Synthese kommt mit einem Schutzgruppentyp aus (TBS), welche in selektiven Reaktionen geknüpft oder abgespalten werden. Die stereoselektive Aldolreaktion ist hoch und stellt ein weiteres beeindruckendes Beispiel der chiralen Übersteuerung der Aldehydselektivität mit einem chiralen Enolat dar. Die Ringschlußmetathese zu **18** gelingt in 94% isolierter Ausbeute, liefert jedoch ein 1 : 1 Gemisch der *Z*- und *E*-Isomere. Das biologisch deutlich wirksamere Epothilon B **1** ($R = \text{Me}$) ist über den gleichen Herstellungsweg zugänglich.

WO 98/08849

11

PCT/DE97/00111

Herstellung von 2



WO 98/08849

PCT/DE97/00111

12

Arbeitsvorschriften zur Synthese von Segment 2

(2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-on)

[D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, *Chem. Eur. J.* 1996, 2, 1477].

Das 3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]propanal **42** wird ausgehend von Propan-1,3-diol **40** hergestellt, indem zunächst nach einer Methode von P.G. McDougal, J.G. Rico, Y. Oh, B.D. Condon, *J. Org. Chem.* 1986, 51, 3388-3390, zum 3-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-1-propanol **41** monosilyliert wird, das anschließend mit DMSO/ Oxalylchlorid zum Aldehyd **42** oxidiert wird (A. Jenmalm, W. Berts, Y. Li, K. Luthmann, I. Csöreg, U. Hacksell, *J. Org. Chem.* 1994, 59, 1139-1148).

Darstellung von 1-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-4,4-dimethyl-hex-5-en-3-ol **43**
(H.C. Brown, P.K. Jadhav, *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 1215-1218; P.K. Jadhav, K.S. Bhat und P. Thirumalai, H.C. Brown, *J. Org. Chem.* 1986, 51, 432-439)

Zu einer auf -25°C gekühlten Suspension von Ipc_2BH (7.34 mmol, hergestellt aus (-)- α -Pinen [99 %, 97 %ee] H.C. Brown, M.C. Desai, P.K. Jadhav, *J. Org. Chem.* 1982, 47, 5065-5069; H.C. Brown, B. Singaram, *J. Org. Chem.* 1984, 49, 945-947) in 2.6 ml THF wird 500 mg (7.34 mmol, 1 equiv) 3-Methyl-1,2-butadien langsam zugetropft und die Reaktionsmischung 6 h bei -25°C gerührt. Das THF wird anschließend abgepumpt bei RT (14 mm Hg/1 h), (0.5 mm/2h) und der Rückstand in 10.5 ml Diethylether gelöst. Die Lösung wird auf -78°C gekühlt und 1.382 g (7.34 mmol, 1 equiv) Aldehyd **42** zugetropft. Man löst 12 h bei -78°C rühren und läßt dann auf RT erwärmen. Die Reaktionsmischung wird mit 10.7 ml 3 N NaOH-Lösung versetzt, danach mit 4.4 ml 30 %iger H_2O_2 -Lösung und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 15 ml H_2O und 15 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan:Ether = 2:1 gereinigt und man erhält 800 mg (3.098 mmol) des Alkohol **43**, entsprechend einer Ausbeute von 42 %.

Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte durch GC-analytische Untersuchung der diastereomeren Verbindungen, die bei der Veresterung des Alkohols mit (1R)-(-)-Camphorsäurechlorid erhalten werden und ergab einen ee-Wert von 92 %.

Allgemeine Daten: $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$, FG = 258.47 g/mol

ERSATZBLATT (REGEL 26)

PCT/DE97/00111

WO 98/08849

13

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 145.69 (d), 112.27 (t), 78.52 (d), 63.29 (t), 41.19 (s), 33.39 (t), 25.89 (q), 22.85 (q), 22.43 (q), 18.17 (s), -5.52 (q)

Darstellung von 4-(1,1-Dimethyl-allyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan 44

Es werden 278 mg (1.076 mmol) des Alkohols **43** in 13 ml Aceton gelöst und 200 mg (2.51 mmol, 2.3 equiv) wasserfreies CuSO₄ zugegeben. Dann werden 40 Tropfen einer Lösung von 0.1 ml Eisessig in 1 ml CH₂Cl₂ zugetropft und 12 h bei RT gerührt. Falls sich DC-chromatographisch noch Edukt nachweisen läßt, wird weitere Säurelösung zugegeben, bis die Umsetzung vollständig ist. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf ges. NaHCO₃-Lösung gegossen und die wässrige Phase mit DE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan:Ether = 2:1 gereinigt. Man erhält 161 mg (0.87 mmol) des Acetonids **44** entsprechend einer Ausbeute von 81 %.

Allgemeine Daten: C₁₁H₂₀O₂, FG = 184.28 g/mol

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 145.10 (d), 111.88 (t), 98.19 (s), 75.32 (d), 60.10 (t), 39.97 (s), 29.80 (q), 25.88 (t), 22.86 (q), 22.45 (q), 19.11 (q)

Darstellung von 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-propionaldehyd 45

Es werden 286 mg (1.55 mmol) des Acetonids **44** in 18 ml THF gelöst und 14 ml wässriger Phosphatpuffer pH 7 zugegeben. Zu der kräftig gerührten Reaktionmischung wird 400 µl (0.031 mmol, 0.02 equiv) OsO₄-Lösung (2.5 %ig in *tert*-Butanol) zugetropft. Nach 10 Minuten werden 996 mg (4.656 mmol, 3 equiv) NaIO₄ portionsweise über einen Zeitraum von 20 Minuten zugegeben. Die Mischung wird kräftig bei RT gerührt und nach 24 und 48 h jeweils weitere 332 mg (je 1.55 mmol, 2x1.0 equiv) NaIO₄ addiert. Nach 55 h werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan:DE = 1:1 gereinigt. Man erhält 221 mg (1.19 mmol) des Aldehyds **45** entsprechend einer Ausbeute von 76 %.

WO 98/08849

PCT/DE97/00111

14

Allgemeine Daten: $C_{10}H_{18}O_3$, FG = 186.25 g/mol
 ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 206.09 (d), 98.43 (s), 72.94 (d), 59.75 (t), 48.84 (s), 29.57 (q), 25.57 (t), 18.96 (q), 18.62 (q), 16.46 (q)

Darstellung von 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-ol 46

Eine Lösung von 268 mg (1.44 mmol) des Aldehyds 45 in 4 ml Diethylether wird bei 0 °C mit 528 μ l (1.58 mmol, 1.1 equiv) einer 3 M Lösung von EtMgBr in Ether versetzt. Man läßt 2 h bei 0 °C rühren, erwärmt auf RT und läßt eine weitere Stunde rühren. Zur Aufarbeitung wird mit ges. wässriger NH_4Cl -Lösung versetzt und dann soviel Wasser zugegeben bis der Niederschlag in Lösung geht. Die wässrige Phase wird mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan:Ether = 1:1 gereinigt. Man erhält 251 mg (1.16 mmol) des Alkohols 46, entsprechend einer Ausbeute von 80 %.

Allgemeine Daten: $C_{12}H_{24}O_3$, FG = 216.31 g/mol

^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6): 98.41 (s), 79.95 (d), 76.65 (d), 60.10 (t), 40.60 (s),
Diastereomer 1: 30.04 (q), 25.73 (t), 24.64 (t), 20.03 (q), 19.25 (q), 15.99 (q), 11.67 (q)
 ^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6): 98.57 (s), 78.85 (d), 76.46 (d), 60.08 (t), 39.93 (s),
Diastereomer 2: 30.02 (q), 25.41 (t), 25.08 (t), 20.85 (q), 20.30 (q), 18.90 (q), 11.95 (q)

Darstellung von 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-on 2:

W.P. Griffith, S.V. Ley, G.P. Whitcombe, A.D. White, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1987, 1625-1627

Es werden 70 mg (0.32 mmol) des Alkohols 46 in 5 ml CH_2Cl_2 gelöst und 6 4 Å Molsiebkugeln und 66 mg (0.48 mmol, 1.5 equiv) 4-Methylmorpholin N-oxid (NMO) zugegeben. Nach 10 Minuten Rühren werden 6 mg Tetrapropylammonium-perruthenoat(VII) (TPAP) (0.016 mmol, 0.05 equiv) addiert und 4 h bei RT gerührt. Danach wird die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingengt und direkt säulenchromatographisch mit Pentan:Ether = 1:1 gereinigt. Man erhält 60 mg (0.28 mmol) des Ethylketons 2, entsprechend einer Ausbeute von 86 %.

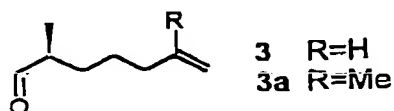
WO 98/08849

PCT/DE97/00111

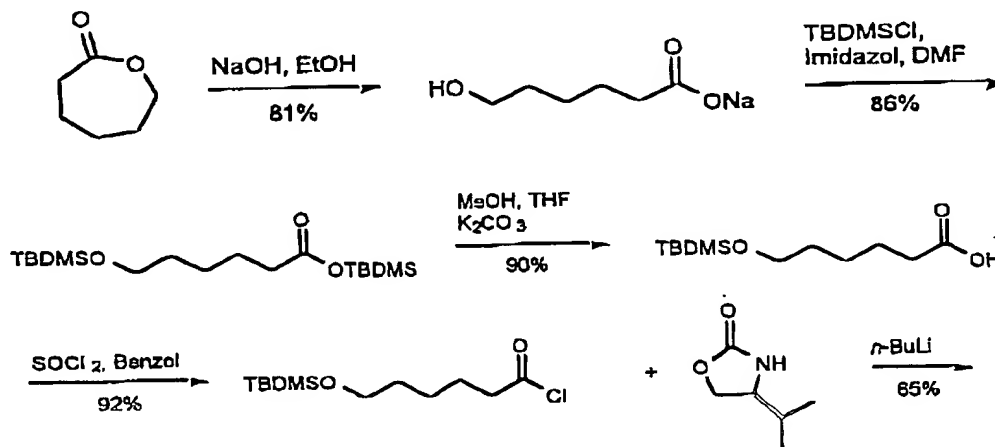
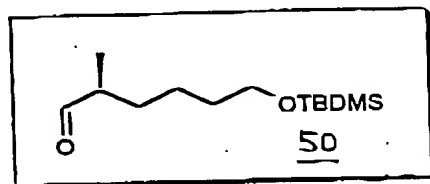
15

Allgemeine Daten: $C_{12}H_{22}O_3$, FG = 214.30 g/mol
 ^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6): 213.23 (s), 98.42 (s), 74.18 (d), 59.82 (t), 50.44 (s), 31.70 (t), 30.03 (q), 25.55 (t), 20.97 (q), 19.35 (q), 19.04 (q), 8.16 (q)

Synthese von 2-Methyl-6-heptenal **3** und **3a**



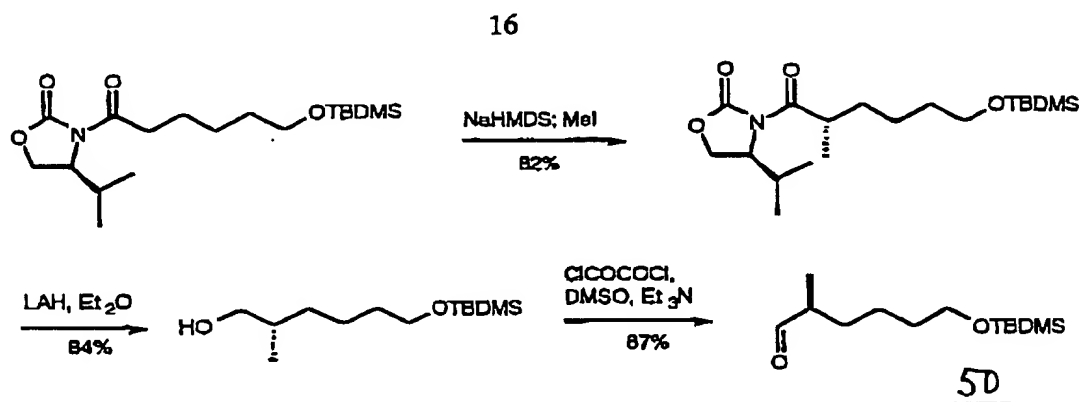
Die Herstellung erfolgt in Anlehnung zur Synthese von 6-tert.-Butyldimethylsilyloxy-2-methyl-hexanal **50** [D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 1477].



ERSATZBLATT (REGEL 26)

WO 98/08849

PCT/DE97/00111



Arbeitsvorschriften zur Darstellung von Segment 3:

Das Natrium-6-hydroxyhexanoat wird nach einer Vorschrift von Wulff, Krüger und Röhle *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 1387-1399 aus ω -Caprolacton hergestellt.

Darstellung von 6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexansäuresilylester

Eine Mischung aus 2.00 g (12.97 mmol) des Natrium-6-hydroxyhexanoats, 25 ml DMF, 5.87 g (38.93 mmol, 3 equiv) TBDMSCl und 5.3 g (77.85 mmol, 6 equiv) Imidazol wird 48 Stunden bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird flashfiltriert und anschließend mit Pentan:DE = 4:1 säulen-chromatographisch gereinigt. Man erhält 3.99 g (11.1 mmol) der bissilylierten Verbindung 6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexansäuresilylester, entsprechend einer Ausbeute von 85 %.

Allgemeine Daten: $C_{18}H_{40}O_3Si_2$, FG = 360.69 g/mol

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 174.17 (s), 63.00 (t), 36.02 (t), 32.53 (t), 25.95 (q), 25.55 (q), 25.40 (t), 24.91 (t), 18.33 (s), 17.57 (s), -4.83 (q), -5.32 (q)

Darstellung von 6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexansäure

nach D.R. Morton, J.L. Thompson, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2102-2106.

Eine Lösung von 3.25 g (9.02 mmol) der bissilylierten Verbindung 6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexansäuresilylester in 130 ml Methanol und 44 ml THF wird mit einer Lösung von 4.4 g (31.8 mmol, 3.5 equiv) K_2CO_3 in 44 ml H_2O versetzt und 1 h bei RT gerührt. Danach wird das Volumen der Reaktionslösung im Vakuum auf ein Viertel reduziert. Man verdünnt mit 130 ml ges. NaCl-Lösung und stellt mit 1 M $KHSO_4$ -Lösung auf pH 4-5 ein. Es wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Man erhält 2.01 g (8.17 mmol) von 6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexansäure, entsprechend einer Ausbeute von 90 %.

WO 98/08849

PCT/DE97/00111

17

Allgemeine Daten: $C_{12}H_{26}O_3Si$, FG = 246.42 g/mol

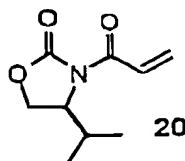
^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 180.09 (s), 62.90 (t), 34.05 (t), 32.37 (t), 25.93 (q), 25.31 (t), 24.46 (t), 18.32 (s), -5.33 (q)

Darstellung von 6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexanoylchlorid

J. Tanaka, *Bull. Chem. Jpn.* 1992, 65, 2851-2853.

Eine Lösung von 0.5 g (2.03 mmol) 6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexansäure in 4 ml Benzol wird mit 362 mg (3.04 mmol, 1.5 equiv) $SOCl_2$ versetzt und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Man läßt abkühlen und destilliert das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Um das überschüssige $SOCl_2$ aus der Reaktionsmischung zu entfernen, wird der Rückstand wieder mit Benzol versetzt und erneut abdestilliert. Man erhält 494 mg (1.865 mmol, 92%) des 6-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-hexanoylchlorids. Dieses Rohprodukt wird ohne Aufreinigung und Charakterisierung weiter umgesetzt.

*(S)-4-Isopropyl-3-propenoyl-oxazolidin-2-on 20

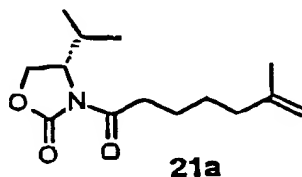


Darstellung in Anlehnung an: D. A. Evans, K. T. Chapman, J. Bisha *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 1238; A. Studer, T. Hintermann, D. Seebach *Helv. Chim. Acta* 1995, 78, 1185. Zu einer Lösung von 1,299 g (10.0 mmol) (S)-4-Isopropyl-oxazolidin-2-on in 15 ml absolutem THF werden bei -78 °C langsam 6,88 ml einer 1,6M Lösung von *n*-BuLi in Hexan (11.0 mmol) gegeben. Man rührt die Lösung 30 min bei -78 °C, gibt tropfenweise 1,22 ml (15.0 mmol) Acrylsäurechlorid hinzu, läßt auf Raumtemperatur kommen und hydrolysiert mit 50 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung. Es wird dreimal mit je 50 ml Et_2O extrahiert. Nach dem Trocknen über $MgSO_4$ wird das Lösungsmittel entfernt. Durch Flash-chromatographische Reinigung mit Pentan/ Et_2O (10:1) erhält man 1,63 g (8.9 mmol, 89%) 20.

WO 98/08849

PCT/DE97/00111

18

(S)-4-Isopropyl-3-(6-methylhept-6-enoyl)-oxazolidin-2-on 21a

Darstellung in Anlehnung an:

A. Studer, T. Hintermann, D. Seebach *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1185

47 mg (1.9 mmol) Mg-Drehspäne werden bei Raumtemperatur (bzw. unter gelegentlichem Erwärmen) in 1,5 ml absolutem THF mit 283 mg (1.9 mmol) 4-Brom-2-methyl-1-buten gerührt, bis alles Mg in Lösung gegangen ist. Diese Grignard-Lösung wird bei -30 °C mit einer Suspension von 197 mg (1.00 mmol) CuBr·Me₂S in 1,5 ml absolutem THF versetzt. Man rührt 30 min bei dieser Temperatur, gibt 117 mg (0.64 mmol) 20 in 2 ml absolutem THF hinzu, rührt 16 h bei -10 °C und hydrolysiert mit 10 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung. Es wird dreimal mit je 20 ml Et₂O extrahiert. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel entfernt. Durch Flash-chromatographische Reinigung mit Pentan/Et₂O (15:1) erhält man 128 mg (0.51 mmol, 79%) 21a.

Hept-6-enoylchlorid

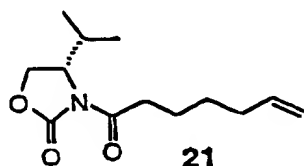
Eine Lösung von 2.58 g (20.13 mmol) Hept-6-ensäure in 10 ml CH₂Cl₂ wird mit 5,11 g (40.26 mmol, 2 eq.) Oxalylchlorid versetzt, dann 1 h bei RT und 1 h bei 40 °C gerührt. Man läßt abkühlen und destilliert das Lösungsmittel bei 5 mbar ab. Man erhält 2.95 g (20.13 mmol, 100%) des Säurechlorids. Dieses Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

Allgemeine Daten: C₇H₁₁ClO, FG = 146.62 g/mol

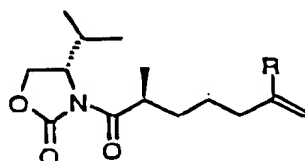
WO 98/08849

PCT/DE97/00111

19

(S)-3-Hept-6-enoyl-4-isopropyl-oxazolidin-2-on 21A. Gonzalez, *Synth. Comm.* **1991**, *21*, 1353-1360

Eine Lösung von 2.08 g (16.10 mmol, 1 eq.) (4S)-4-Isopropyl-oxazolidin-2-on in 15 ml THF wird auf -78 °C gekühlt und tropfenweise mit 11.6 ml (18.52 mmol, 1.15 eq.) einer 1.6 M Lösung von n-BuLi-Lösung in Hexan versetzt. Anschließend wird bei -78 °C eine Lösung von 2.95 g (20.13 mmol, 1.25 eq.) Hept-6-enoylchlorid in 10 ml THF zugegeben. Man läßt auf RT erwärmen und gießt die Reaktionslösung auf gesättigte NaCl-Lösung. Die wäßrige Phase wird mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird säulen-chromatographisch mit PE : DE = 3 : 1 gereinigt. Man erhält 3.55 g (14.82 mmol, 92%) des Oxazolidinons **21** als farbloses Öl.

Allgemeine Daten: C₁₃H₂₁NO₃ , FG = 239.31 g/mol**(4S, 2'S)-4-Isopropyl-3-(2-methyl-hept-6-enoyl)-oxazolidin-2-on 22**analog Darst. **25** und**(4S, 2'S)-4-Isopropyl-3-(2,6-dimethylhept-6-enoyl)-oxazolidin-2-on 22a**

22 R=H
22a R=Me

D.A. Evans, A.E. Weber *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6757-6761

Es werden 9.02 ml (9.02 mmol, 1.15 equiv) einer 1 M Lösung von NaHMDS in THF auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit einer auf 0°C gekühlten Lösung von 1.88 g (7.84 mmol) Oxazolidinon **21** in 8 ml THF versetzt. Man läßt 1 h bei -78°C rühren, addiert 5.57 g (39.22 mmol, 5 equiv) Mel gelöst in 2 ml THF und läßt für 4 h bei -78°C rühren. Anschließend wird mit ges. NH₄Cl-Lösung gequencht, mit Diethylether

ERSATZBLATT (REGEL 26)

WO 98/08849

PCT/DE97/00111

20

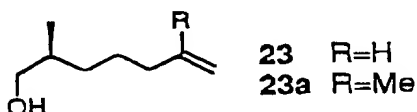
extrahiert, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit PE : DE = 4 : 1 gereinigt. Man erhält 1.51 g (5.96 mmol, 76%) der methylierten Verbindung 22.

Allgemeine Daten: $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_3$, FG = 253.34 g/mol

Verbindung 22a wird analog hergestellt. Aus 2,03 g (8.0 mmol) 21a erhält man 1,56 g (5.84 mmol, 73%) 22a.

(S)-2-Methyl-hept-6-en-1-ol 23 und

(S)-2,6-Dimethylhept-6-en-1-ol 23a



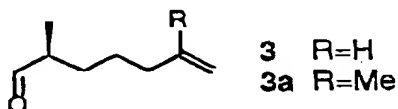
D.A. Evans, A.E. Weber *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 6757-6761

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 738 mg (2.91 mmol) der methylierten Verbindung 22 in 10 ml Diethylether werden langsam 5.83 ml (5.83 mmol, 2 eq.) einer 1 M Suspension von LAH in Diethylether zugegeben. Es wird gequenchet durch die Zugabe von 221 ml Wasser, 221 ml 15%iger wässriger NaOH-Lösung und 663 ml Wasser. Anschließend wird über Celite mit Diethylether flashfiltriert und säulenchromatographisch mit Pentan : DE = 3 : 1 gereinigt. Man erhält 299 mg (2.33 mmol, 80%) des Alkohols 23 als farblose Flüssigkeit.

Allgemeine Daten: $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}$, FG = 128.21 g/mol

Verbindung 23a wird analog hergestellt. Aus 748 mg (2.80 mmol) 22a erhält man 331 mg (2.32 mmol, 83%) 23a.

(S)-2-Methyl-hept-6-enal 3 und (S)-2,6-Dimethylhept-6-enal 3a



Eine Lösung von 295 mg Alkohol 23 (2.30 mmol) in 5 ml CH_2Cl_2 wird mit 1.269 g (2.99 mmol, 1.3 eq.) Dess-Martin-Periodinan (1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on) versetzt und 25 Minuten bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird ein Volumenequivalent Phosphatpuffer pH 7 zugegeben. Die wäßrige Phase wird mit CH_2Cl_2 extrahiert. die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4

WO 98/08849

PCT/DE97/00111

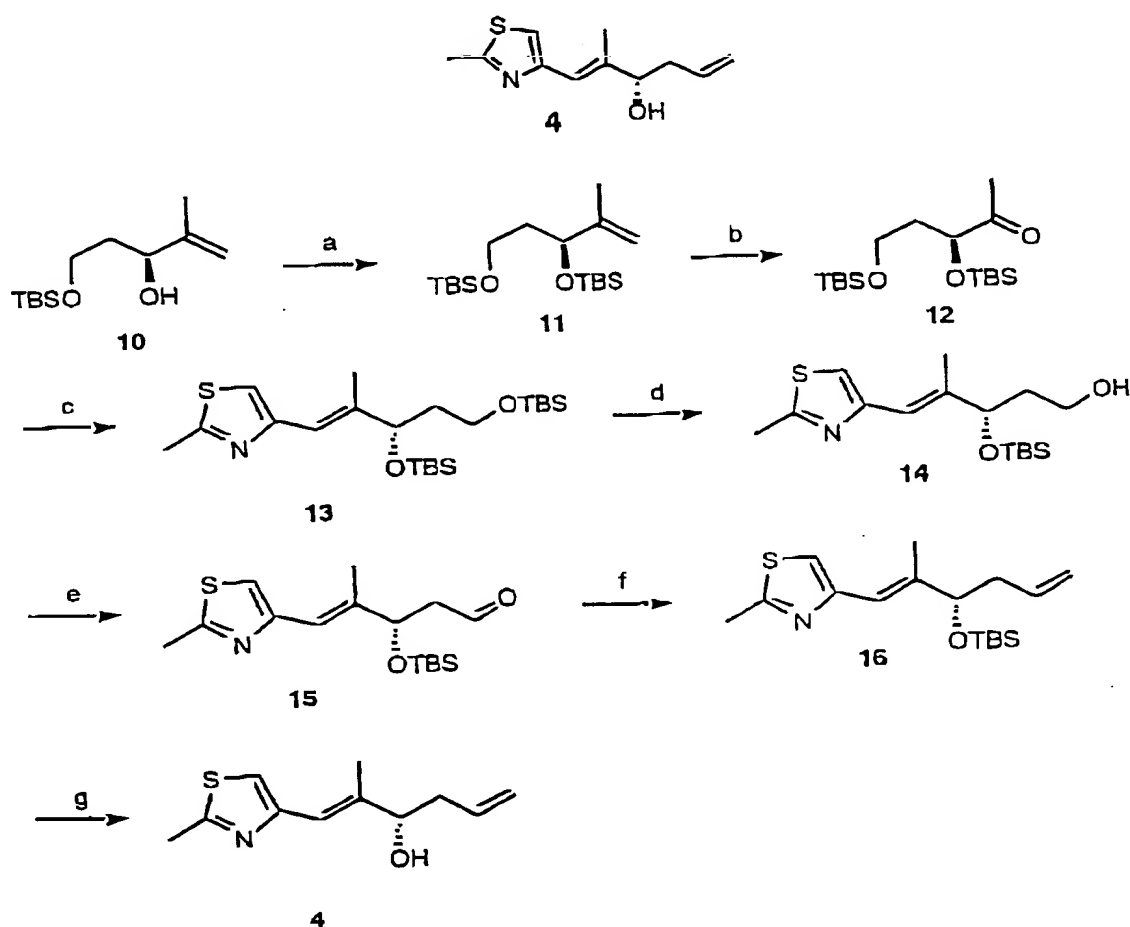
21

getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird säulen-chromatographisch mit Pentan : DE = 10 : 1 gereinigt. Man erhält 224 mg (1.77 mmol, 77%) des Aldehyds als farblose Flüssigkeit.

Allgemeine Daten: $C_8H_{14}O$, FG = 126.20 g/mol

Verbindung **3a** wird analog hergestellt. Aus 284 mg (2.00 mmol) **23a** erhält man 199 mg (1.42 mmol, 71%) **3a**.

Herstellung von **4**:



WO 98/08849

PCT/DE97/00111

22

Synthese von Segment 4:**3-[(*t*-Butyldimethylsilyl)oxy]-propanal**

Synthese durch Monosilylierung von 1,3-Propandiol und anschließende Swern-Oxidation des entstandenen 3-[(*t*-Butyldimethylsilyl)oxy]-1-propanols.

Allgemeine Daten: $C_9H_{20}O_2Si$; FG=188.36; CAS-Nr. [89922-82-7]
 ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ =202.05 (d), 57.42 (t), 46.58 (t), 25.82 (q), 18.23 (s), -5.43 (q)

1-[(*t*-Butyldimethylsilyl)oxy]-3-hydroxy-4-methyl-4-penten 10

Zu 443 mg Mg-Drehspänen (18.2 mmol) und 1.5 ml abs. THF unter N_2 werden 0.2 ml 2-Brompropen gegeben, so daß die Reaktion anspringt. Es wird unter gelegentlicher Kühlung eine Lösung von 1.7 ml 2-Brompropen (insgesamt 22 mmol) in 6 ml abs. THF langsam zugetropft, bis alle Mg-Späne gelöst sind. Zu der noch warmen Mischung wird eine Lösung von 2.862 g **1** (15.2 mmol) in 6 ml abs. THF getropft. Es wird 6 h bei RT gerührt. Danach gibt man 25 ml ges. NH_4Cl -Lsg. zu der Reaktionslösung und läßt 10 Min. rühren. Die Mischung wird in 30 ml ges. NH_4Cl -Lsg. gegossen und zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden je einmal mit ges. NH_4Cl -Lsg. und ges. $NaCl$ -Lsg. gewaschen. Man trocknet über $MgSO_4$, engt im Vakuum ein und reinigt flashchromatographisch (Ether:Pentan = 1:6).

Man erhält 2.749 g **2** (11.9 mmol; 79% d. Th.) als farbloses Öl.

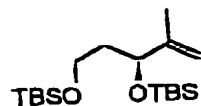
Allgemeine Daten: $C_{12}H_{26}O_2Si$; FG=230.43

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ =147.10 (s), 110.39 (t), 75.21 (d), 62.17 (t), 36.79 (t), 25.89 (q), 18.41 (s), -5.49 (q), -5.53 (q)

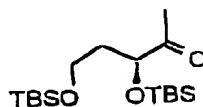
WO 98/08849

PCT/DE97/00111

23

(S)-1,3-Di-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)]-4-methyl-4-penten 11**11**

Zu einer Lösung von 1,173 g (4.83 mmol) (S)-1-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)]-4-methyl-4-penten-3-ol 10 und 855 mg (12.56 mmol, 2.6 eq) Imidazol in 15,0 ml absolutem DMF werden 946 mg (6.28 mmol, 1.3 eq) *tert*-Butyldimethylchlorsilan gegeben. Die Mischung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzt mit 50 ml einer wäßrigen 1M KHSO₄-Lösung und extrahiert viermal mit je 50 ml Et₂O. Die vereinigten Etherextrakte werden über MgSO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch eine Kieselgel-Säule mit Pentan/Et₂O (20:1) flash-chromatographiert. Alternativ zu dieser wäßrigen Aufarbeitung kann die Reaktionsmischung unmittelbar chromatographiert werden. Nach beiden Aufarbeitungsvarianten erhält man 1,643 g (4.73 mmol, 98%) 11.

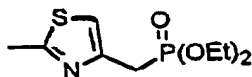
(S)-3,5-Di-[(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)]-pentan-2-on 12**12**

Ozon in O₂ wird bei -78 °C durch eine Lösung von 1,610 g (4.67 mmol) 11 in 200 ml absolutem Dichlormethan geleitet (Trockeneis/Aceton-Kältebad). Wenn dünnschicht-chromatographisch in der Lösung Ausgangsverbindung 11 nicht mehr nachzuweisen ist, werden 3,89 g (14.83 mmol) Triphenylphosphin hinzugefügt, und das Kältebad wird entfernt. Man läßt den Reaktionsansatz langsam auf Raumtemperatur kommen und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Flash-Chromatographie des Rückstandes durch eine Kieselgel-Säule mit Pentan/ Et₂O (50:1) liefert 1,135 g (3.27 mmol, 70%) 12.

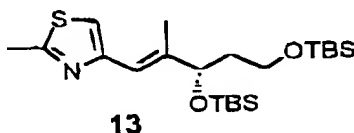
WO 98/08849

PCT/DE97/00111

24

Diethyl-(2-methylthiazol-4-yl)-methanphosphonat

Die Herstellung erfolgt ausgehend vom literaturbekannten 4-Chlormethyl-2-methylthiazol analog der Vorschrift für 4-Brommethyl-2-methylthiazol. Aus 7,381 g (50 mmol) 4-Chlor-methyl-2-methylthiazol erhält man 9,971 g (40 mmol, 80%) Diethyl-(2-methylthiazol-4-yl)-methanphosphonat.

(S,4E)-4-[3,5-Di-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-pent-1-enyl]-2-methylthiazol 13

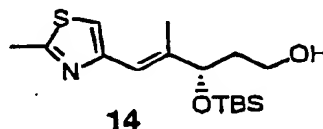
Zu einer Lösung von 1,170 g (4.70 mmol) Diethyl-(2-methylthiazol-4-yl)-methanphosphonat in 15 ml absolutem THF werden bei -78 °C 2,94 ml *n*-BuLi (1,6 m Lösung in Hexan) getropft. Man läßt 45 min bei -78 °C rühren und tropft dann langsam eine Lösung von 1,135 g (3.27 mmol) 12 in 10 ml absolutem THF zu, läßt auf Raumtemperatur erwärmen und rührt noch 12 h bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wird mit 100 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung versetzt und viermal mit je 80 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch eine Kieselgel-Säule mit Pentan/ Dichlormethan (2:3) flash-chromatographiert. Man erhält 1,090 g (2.47 mmol, 75%) 13.

WO 98/08849

PCT/DE97/00111

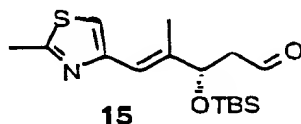
25

(*S*,4*E*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-ol **14**



Eine Lösung von 442 mg (1.0 mmol) **13** in 40 ml Acetonitril wird bei -20 °C tropfenweise mit 0,45 ml Fluorwasserstoffsäure (40 %) versetzt. Nach Zugabe von einigen Glassplittern bzw. 0,045 ml Hexafluorokieselsäure (30 %) rührt man bei 0 °C, bis dünnschichtchromatographisch in der Lösung Ausgangsverbindung **13** nicht mehr nachzuweisen ist. Die Reaktionsmischung wird mit 50 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt und viermal mit je 80 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden über MgSO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch eine Kieselgel-Säule mit Et₂O flash-chromatographiert. Man erhält 284 mg (0.87 mmol, 87%) **14**.

(*S*,4*E*)-3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-enal **15**



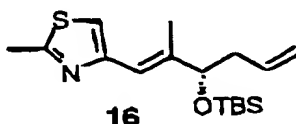
Eine Suspension von 478 mg (1.127 mmol, 1.3 eq) Dess-Martin-Periodinan (1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-on) in 5,6 ml absolutem CH₂Cl₂ wird mit einer Lösung von 284 mg (0.87 mmol) **14** in 5,0 ml absolutem CH₂Cl₂ versetzt und 60 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch eine Kieselgel-Säule mit Pentan/Et₂O (4:1) flash-chromatographiert. Man erhält 222 mg (0.68 mmol, 78%) **15**.

WO 98/08849

PCT/DE97/00111

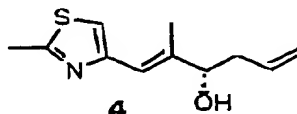
26

(S,4E)-4-[3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2-methyl-hexa-1,5-dienyl]-2-methyl-thiazol 16



440 mg (1.06 mmol, 1.85 eq) einer Mischung äquimolarer Mengen von Natriumamid und Methyltriphenylphosphoniumbromid werden 30 min bei Raumtemperatur in 4,0 ml absolutem THF gerührt. Man fügt eine Lösung von 185 mg (0.57 mmol) 15 in 5,0 ml absolutem THF hinzu, rührt noch 20 min, versetzt mit 20 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und extrahiert viermal mit je 30 ml Et₂O. Die vereinigten Etherextrakte werden über MgSO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch eine Kieselgel-Säule mit Pentan/Et₂O (20:1) flash-chromatographiert. Man erhält 151 mg (0.47 mmol, 83%) 16.

2-Methyl-1-(2-methyl-thiazol-4-yl)-hexa-1,5-dien-3-ol 4



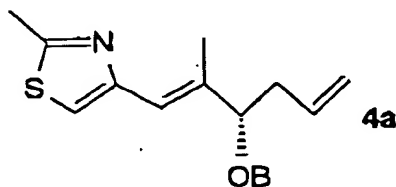
1,18 ml (1.18 mmol, 2.5 eq) einer 1M TBAF-Lösung in THF werden in 10 ml absolutem THF 20 min mit aktiviertem Molsieb 4Å bei Raumtemperatur gerührt, um restliches Wasser der TBAF-Lösung zu binden. Zu der resultierenden wasserfreien TBAF-Lösung wird bei -78 °C tropfenweise eine Lösung von 151 mg (0.47 mmol) 16 gegeben. Man läßt langsam unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmen und hydrolysiert mit 50 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung, wenn dünnschichtchromatographisch in der Lösung Ausgangsverbindung 16 nicht mehr nachzuweisen ist. Es wird dreimal mit je 50 ml Et₂O extrahiert. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel entfernt. Durch Flash-chromatographische Reinigung mit Pentan/Et₂O (20:1) erhält man 97 mg (0.465 mmol, 99%) 4.

WO 98/08849

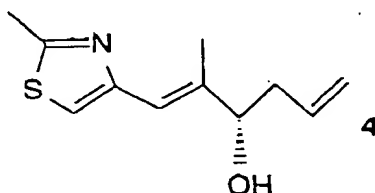
PCT/DE97/00111

27

Die Darstellungen von Verbindungen der allgemeinen Formel **4a**



(B steht für Benzyl-, p-Methoxybenzyl-, Tetrahydropyranyl- oder eine Silylschutzgruppe; z. B. Trialkyl- oder Diaryl-alkyl-silylschutzgruppen, insbesondere tert.-Butyl-dimethyl-, Trimethylsilyl- und Diphenyl-tert.-butyl-silylgruppen) erfolgt aus



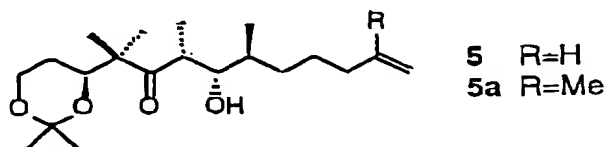
durch Anwendung konventioneller Schutzgruppentechnik der Veretherung, siehe auch (D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, *Chem. Eur. J.* 1996, 2, 1477).

Darstellung von **5** und Verbindungen der allgemeinen Formel **9a**

(4'S,4R,5S,6S)-2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6-trimethyl-undec-10-en-3-on **5** und

(4'S,4R,5S,6S)-2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6,10-tetramethyl-undec-10-en-3-on **5a**

analog Schema 2.



C. H. Heathcock, C. T. Buse, W. A. Kleschick, M. C. Pirrung, J. E. Sohn, J. Lampe
J. Org. Chem. 1980, 45, 1066

Zu einer Lösung von 153 mg (1.509 mmol, 0.98 eq.) in 1.5 ml THF werden bei 0°C 943 Mikroliter (1.509 mmol, 0.98 eq.) einer 1.6 M Lösung von n-BuLi in Hexan

WO 98/08849

PCT/DE97/00111

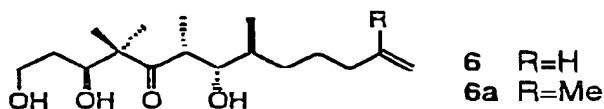
28

getropft und 30 Minuten gerührt, bevor dann auf -78°C heruntergekühlt wird. Nun werden 330 mg (1.540 mmol, 1 eq.) (S)-2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-on 2, gelöst in 1 ml THF langsam zugetropft. Die Lösung wird 1 h bei -78°C gerührt. Anschließend werden 194 mg (1.540 mmol, 1 eq.) (S)-2-Methyl-hept-6-enal 3 zugetropft und 45 Minuten bei -78°C gerührt. Die Reaktionslösung wird durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung gequenchet und auf RT erwärmt. Die wäßrige Phase wird mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan : Diethylether = 3 : 1 gereinigt. Man erhält 369 mg (1.084 mmol, 70%) des Aldolprodukts 5 als farbloses Öl.

Allgemeine Daten: $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_4$, FG = 340.50 g/mol

Verbindung 5a wird analog hergestellt. Aus 238 mg (1.70 mmol) 3a erhält man 386 mg (1.09 mmol, 64%) 5a.

(3S, 6R, 7S, 8S)-1,3,7-Trihydroxy-4,4,6,8-tetramethyl-tridec-12-en-5-on 6
und (3S, 6R, 7S, 8S)-1,3,7-Trihydroxy-4,4,6,8,12-pentamethyl-tridec-12-en-5-on 6a



L. A. Paquette, D. R. Sauer, D. G. Cleary, M. A. Kinsella, C. M. Blackwell, L. G. Anderson *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 7375-7387. Eine Lösung von 100 mg (0.294 mmol) des Aldolprodukts 5 in 14 ml MeOH wird mit 95 mg (0.378 mmol, 1.3 eq.) PPTS versetzt. 36 h bei RT gerührt und dann durch die Zugabe von 33 Tropfen gesättigter NaHCO_3 -Lösung gequenchet. Die Mischung wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand in Ether aufgenommen. Es wird mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen und die wäßrige Phase mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Diethylether gereinigt. Man erhält 78 mg (0.260 mmol, 88%) des Triols 6 als farbloses Öl.

WO 98/08849

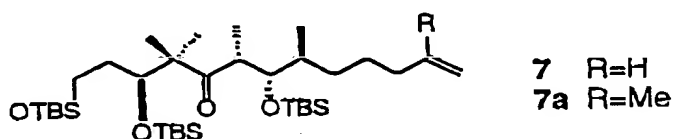
PCT/DE97/00111

29

Allgemeine Daten: $C_{17}H_{32}O_4$, FG = 300.44 g/mol

Verbindung 6a wird analog hergestellt. Aus 96 mg (0.270 mmol) 5a erhält man 77 mg (0.246 mmol, 91%) 6a.

(3S, 6R, 7S, 8S)-1,3,7-Tri-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4,4,6,8-tetramethyl-tridec-12-en-5-on 7 und (3S, 6R, 7S, 8S)-1,3,7-Tri-(*tert*-Butyldimethyl-silyloxy)-4,4,6,8,12-pentamethyl-tridec-12-en-5-on 7a



Yuanwei Chen, Pierre Vogel, *J. Org. Chem.* 1994, 59, 2487-2496

Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von 225 mg (0.749 mmol) des Triols 6 in 13 ml CH_2Cl_2 werden langsam 963 mg (8.99 mmol, 12 eq.) 2,6-Lutidin und 1188 mg (4.49 mmol, 6eq.) *tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat zugetropft. Man läßt 30 Minuten bei -78°C und 3 h bei 0°C rühren und quencht mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung. Die wäßrige Phase wird mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan : Diethylether = 30 : 1 gereinigt. Man erhält 462 mg (0.719 mmol, 96%) des trisilylierten Produkts 7 als farbloses Öl.

Allgemeine Daten: $C_{35}H_{74}O_4\text{Si}_3$, FG = 643.22 g/mol

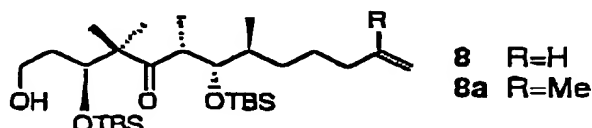
Verbindung 7a wird analog hergestellt. Aus 204 mg (0.650 mmol) 6a erhält man 423 mg (0.644 mmol, 99%) 7a.

WO 98/08849

PCT/DE97/00111

30

(3S, 6R, 7S, 8S)-3,7-Di-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-hydroxy-4,4,6,8-tetramethyl-tridec-12-en-5-on 8 und (3S, 6R, 7S, 8S)-3,7-Di-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-hydroxy-4,4,6,8,12-penta-methyl-tridec-12-en-5-on 8a



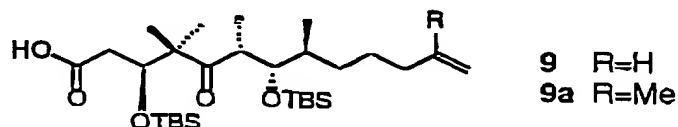
K. C. Nicolaou, K. R. Reddy, G. Skokotas, F. Sato, X.-Y. Xiao

J. Am. Chem. Soc. **1992**, *114*, 7935. Eine Lösung von 156 mg (0.243 mmol) der trisilylierten Verbindung 7 in 6.5 ml MeOH und 6.5 ml CH₂Cl₂ wird auf 0°C gekühlt und es werden 11 mg Camphersulfonsäure (0.0485 mmol, 0.2 eq.) addiert. Nach 5 h Rühren bei 0°C wird durch die Zugabe von gesättigter NaHCO₃-Lösung gequencht. Die wäßrige Phase wird mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer destilliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch mit Pentan : Diethylether = 3 : 1 gereinigt. Man erhält 105 mg (0.199 mmol, 82%) des Alkohols 8 als farbloses Öl.

Allgemeine Daten: C₂₉H₆₀O₄Si₂, FG = 528.96 g/mol

Verbindung 8a wird analog hergestellt. Aus 152 mg (0.232 mmol) 7a erhält man 101 mg (0.186 mmol, 80%) 8a.

(3S,6R,7S,8S)-3,7-Di-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4,4,6,8-tetramethyl-5-oxo-tridec-12-ensäure 9 und (3S,6R,7S,8S)-3,7-Di-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4,4,6,8,12-pentamethyl-5-oxo-tridec-12-ensäure 9a



E. J. Corey, G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 399-402

Zu einer Lösung von 303 mg (0.573 mmol) Alkohol 8 in 6 ml DMF werden bei 0°C 2371 mg (6.30 mmol, 11eq.) PDC gelöst in 3 ml DMF zugetropft. Man läßt 36 h bei RT rühren und gießt dann in 50 ml gesättigte NaCl-Lösung, verdünnt mit Wasser und extrahiert mit CH₂Cl₂. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der

WO 98/08849

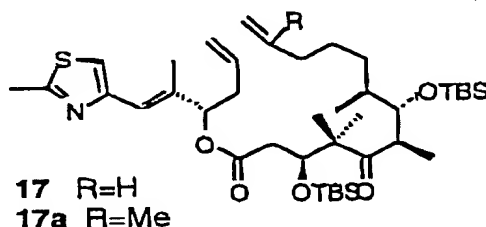
PCT/DE97/00111

31

Rückstand wird säulenchromato-graphisch mit Pentan : Diethylether = 2 : 1 gereinigt. Man erhält 247 mg (0.455 mmol, 79%) der Säure 9 als farbloses Öl. Allgemeine Daten: $C_{29}H_{58}O_5Si_2$, FG = 542.94 g/mol, Verbindung 9a wird analog hergestellt. Aus 320 mg (0.590 mmol) 8a erhält man 273 mg (0.490 mmol, 83%) 9a.

(3*S*,6*R*,7*S*,8*S*)-3,7-Di-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-4,4,6,8-tetramethyl-5-oxo-tridec-12-ensäure-(1*S*)-1-[(*E*)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-but-3-enyl-ester 17 und

*** (3*S*,6*R*,7*S*,8*S*)-3,7-Di-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-4,4,6,8,12-penta-methyl-5-oxo-tridec-12-ensäure-(1*S*)-1-[(*E*)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-but-3-enyl-ester 17a**



Veresterung nach B. Neises, W. Steglich *Angew. Chem.* 1978, 90, 556. Eine Lösung von 145 mg (0.268 mmol) Säure 9, 56 mg (0.268 mmol) Alkohol 4 und 6,5 mg (0.0536 mmol, 0.2 eq) DMAP in 1,5 ml absolutem CH_2Cl_2 wird bei 0 °C mit 72 mg (0.348 mmol, 1.3 eq) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Man rührt 10 min bei 0 °C und 12 h bei Raumtemperatur. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Flash-Chromatographie des Rückstandes mit Pentan/ Et_2O (20:1) werden 157 mg (0.214 mmol, 80%) des Esters 17 erhalten.

* Die Darstellung von Ester 17a erfolgt analog. Aus 167 mg (0.30 mmol) 9a und der äquimolaren Menge 4 erhält man 166 mg (0.222 mmol, 74%) 17a.

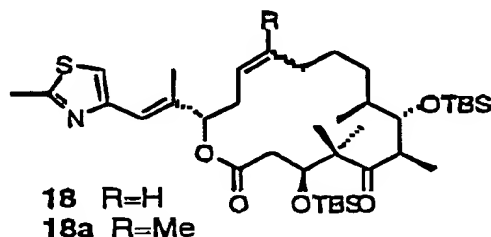
WO 98/08849

PCT/DE97/00111

32

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,16*S*,13*Z*)-4,8-Di-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-5,5,7,9-tetra-methyl-16-[(*E*)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion **18** und

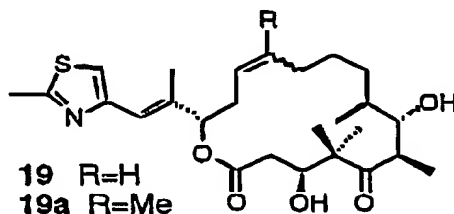
*(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,16*S*,13*Z*)-4,8-Di-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-5,5,7,9,13-penta-methyl-16-[(*E*)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion **18a**



Eine Ar-gesättigte Lösung von 49,3 mg (0.0671 mmol) des Esters **17** in 33,5 ml absolutem CH₂Cl₂ (entsprechend einer Substratkonzentration von 0.002 M) wird mit 3,3 mg (6 mol-%) Cl₂[Ru=CHPh](PCy₃)₂ (Cy=Cyclohexyl) 16 h unter einer Argon-Atmosphäre gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Flash-Chromatographie des Rückstandes mit Pentan/Et₂O (20:1) werden 44 mg (0.0630 mmol, 94%) der Verbindung **18** als 1:1- Gemisch mit seinem *E*-Isomeren erhalten. * 49,0 mg (0.068 mmol, 68%) eines Gemisches aus **18a** und seinem *E*-Isomeren werden analog aus 74,8 mg (0.100 mmol) **17a** erhalten.

(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,16*S*,12*Z*)-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9-tetra-methyl-16-[(*E*)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion **19** ("Epothilon C") und

*(4*S*,7*R*,8*S*,9*S*,16*S*,13*Z*)-4,8-Dihydroxy-5,5,7,9,13-penta-methyl-16-[(*E*)-1-methyl-2-(2-methyl-thiazol-4-yl)-vinyl]-1-oxa-cyclohexadec-13-en-2,6-dion **19a** ("Epothilon D")



Eine Lösung von 35,3 mg (0.05 mmol) **18** (*Z/E*-Gemisch 1:1) in 2,4 ml Acetonitril/Et₂O (1:1) wird bei 0 °C tropfenweise mit 0,27 ml Fluorwasserstoffsäure (40 %) versetzt. Nach Zugabe von einigen Glassplittern bzw. 0,027 ml

WO 98/08849

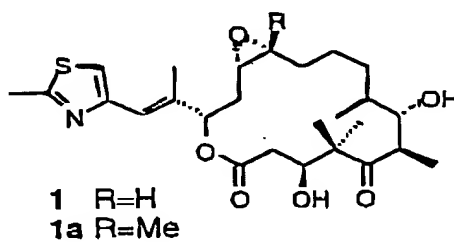
PCT/DE97/00111

33

Hexafluorokieselsäure (30 %) rührt man 17 h bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wird mit 10 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung versetzt und dreimal mit je 20 ml Et_2O extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden über MgSO_4 getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch eine Kieselgel-Säule mit Et_2O flash-chromatographiert. Man erhält 16,5 mg (0.0325 mmol, 65%) **19** als 1:1-Z:E-Gemisch.

* 20,7 mg (0.042 mmol, 70%) **19a** (als Z:E-Gemisch) werden analog aus 43,2 mg (0.06 mmol) **18a** erhalten.

Epothilon A **1** und *Epothilon B **1a**



Eine Lösung von 14,3 mg (0.03 mmol) **19** (1:1-Z:E-Gemisch) in 2,5 ml CH_2Cl_2 wird bei

-35 °C unter Rühren tropfenweise mit 0,36 ml (0.035 mmol, 1.2 eq) einer frisch hergestellten Lösung von Dimethyldioxiran in Aceton versetzt. Man rührt 2 h bei -35 °C, versetzt dann mit 5 ml einer 10%igen wäßrigen Lösung von Eisen(II)-sulfat und extrahiert dreimal mit je 10 ml CH_2Cl_2 . Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch eine Kieselgel-Säule mit Et_2O flash-chromatographiert. Man erhält 7,1 mg (0.0144 mmol, 48%) **Epothilon A**.

* 6,2 mg (0.0123 mmol, 41%) **Epothilon B** werden analog aus 14,8 mg (0.03 mmol) **19a** erhalten.

Die Erfindung betrifft auch Stereoisomere der Verbindungen gemäß der Ansprüche, wie diese üblicherweise innerhalb der Synthese anfallen.

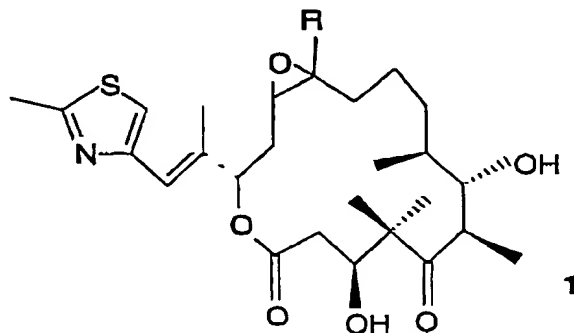
WO 98/08849

PCT/DE97/00111

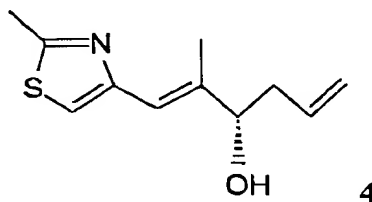
34

Patentansprüche

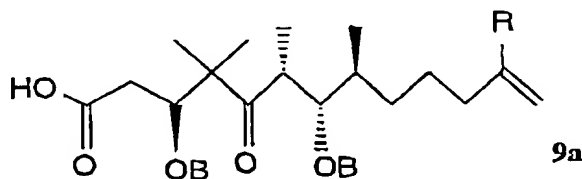
- 1.) Verfahren zur Herstellung von Epitholon A oder B der allgemeinen Formel 1



worin R=Wasserstoff (A) oder eine Methylgruppe (B) bedeuten,
dadurch gekennzeichnet, daß
ein Thiazolalkyldien-alkohol-derivat der Formel 4



mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel 9a



worin B= Benzyl-, Tetrahydropyranyl- und/oder eine Silylschutzgruppe(n) und
R=Wasserstoff oder Methyl
bedeuten,

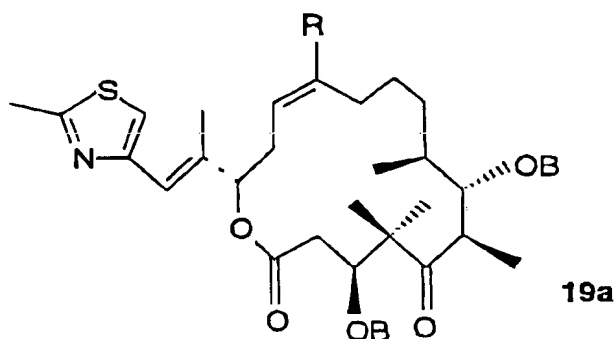
WO 98/08849

PCT/DE97/00111

35

verestert wird, der erhaltene Ester mittels einer Olefinmetathese in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators ringgeschlossen, gegebenenfalls die Hydroxylschutzgruppen gespalten werden, die neu entstandene Doppelbindung epoxidiert wird und gegebenenfalls die Hydroxylschutzgruppen gespalten werden.

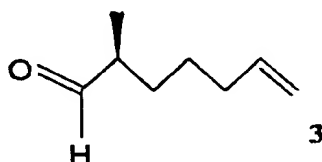
2.) Desoxy-epothilone gemäß allgemeiner Formel 19a



worin B= Wasserstoff, Benzyl-, p-Methoxybenzyl-, Tetrahydropyranyl- und/oder eine Silylschutzgruppe(n) und
R=Wasserstoff oder Methyl
bedeuten,

3.) 2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-pentan-3-on 2

4.) 2-Methyl-6-heptenal 3

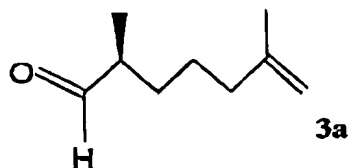


WO 98/08849

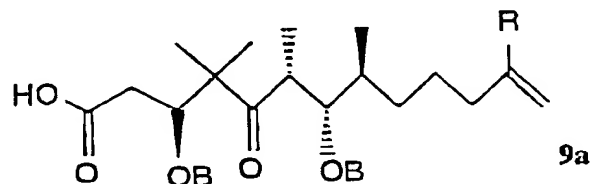
PCT/DE97/00111

36

5.) 2,6-Dimethyl-6-heptenal 3a

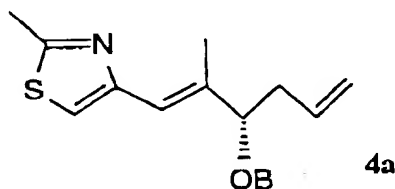


6.) Verbindungen der allgemeinen Formel 9a



worin **B**= Benzyl-, Tetrahydropyranyl- und/oder eine Silylschutzgruppe(n) und
R=Wasserstoff oder Methyl,
 bedeuten,
 und die Bedeutung von **B** im Molekül unterschiedlich sein kann.

7.) Verbindungen der allgemeinen Formel 4a



worin

B=Wasserstoff, Benzyl-, p-Methoxybenzyl-, Tetrahydropyranyl- oder eine
 Silylschutzgruppe bedeutet.

8.) (4S,6S)-2-(2,2-dimethyl-[1,3] dioxan-4-yl)-5-hydroxy-2,4,6-trimethyl-undecan-3-on 5

9.) Stereoisomere der Verbindungen gemäß Ansprüche 1 - 6.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/DE 97/00111

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D493/04 C07C47/21 C07D319/06 C07D277/24 C07C59/01

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
------------	--	-----------------------

Y	ACC.CHEM.RES., vol. 28, 1995, pages 446-452. XP002035670 GRUBBS,R.H. ET AL.: "Ring-Closing Metathesis and Related Processes in Organic Synthesis" * see in particular page 2450, right-hand column, reaction 9 and following discussion * see the whole document	1
Y	WO 93 10121 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH ;CIBA GEIGY AG (CH)) 27 May 1993 cited in the application see the whole document	2,9

-/-

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 July 1997

Date of mailing of the international search report

02.09.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Stellmach, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 97/00111

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	J.ANTIBIOT., vol. 49, no. 6, June 1996, pages 560-563, XP002035370 GERTH,K. ET AL: "Epothilones A and B: Antifungal and Cytotoxic Compounds from Sorangium cellulosum (Myxobacteria)" see the whole document ---	2,9
Y	CANCER RES., vol. 55, 1 June 1995, BALTIMORE, pages 2325-2333, XP002035371 BOLLAG,M.D. ET AL.: "Epoththilones, a New Class of Microtubule-stabilizing Agents with A Taxol-like Mechanism of Action" cited in the application see the whole document ---	2,9
X	J.ORG.CHEM., vol. 38, 1973, WASHINGTON, pages 2136-2143, XP002035671 MEYERS,A.I. ET AL.: * see page 2140, right-hand column, example 34 * see the whole document ---	4
Y	HELV.CHIM.ACTA., vol. 4, 1983, BASEL, pages 1253-1261, XP002035672 KELLER-SCHIERLEIN,W. ET AL: "(3S,8E)-1,3-Dihydroxy-8-decen-5-on, ein Stoffwechselprodukt von Stryptomycetes fimbriatus" * see page 1254, example 8 * see the whole document ---	2,7
A	CHEM.BER., vol. 100, 1967, WEINHEIM, pages 720-735, XP002035673 NERDEL,F. ET AL.: "Hepten-(6)-Säuren und Bicyclo[3.3.1]- bzw. -[3.2.0]heptanone-(6)" see the whole document ---	4,5
P,X	ANGEW.CHEM.INT.ED.ENGL., vol. 35, no. 23/24, January 1997, WEINHEIM, pages 2801-2803, XP002035359 BALOG,A. ET AL.: "Total Synthesis of (-)-Epothilone A" * see page 2803, scheme 4, examples 19, 11, 23 * see the whole document ---	1-9

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 97/00111

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	J.AM.CHEM.SOC., vol. 119, no. 11, 1997, WASHINGTON, pages 2733-2734, XP002035373 MENG,D. ET AL.: "Remote Effects in Macrolide Formation through Ring-Forming Olefin Metathesis: An Application to the Synthesis of Fully Active Epothilone Congeners " " see page 2733, connection 2Z, as well as page 2734, right-hand column, scheme 4 * see the whole document ---	1,2,9
P,X	TETRAHEDRON LETT., vol. 38, no. 12, 1997, OXFORD, pages 2061-2064, XP002035674 TAYLOR,R.E. ET AL.: "Towards the Synthesis of Epothilone A : Enantioselective Preparation of the Thiazole Sidechain and Macrocyclic Ring Closure " * see page 2062, fig.1, examples C13-C19, as well as page 2063, scheme IV * see the whole document ---	1,3,7
P,X	ANGEW.CHEM.INT.ED.ENGL., vol. 36, no. 1/2, 1997, WEINHEIM, pages 166-168, XP002035364 YANG,Z. ET AL.: "Total synthesis of Epothilone A : The Olefine Metathesis Approach" * see page 166, examples 6, 10 as well as page 167, examples 6,10,11 * see the whole document ---	1-9
P,Y	LIEBIGS ANN.CHEM., December 1996, WEINHEIM, pages 2135-2140, XP002035675 BLECHERT,S. ET AL.: "Synthesis of (-)-Streptenol A,(1-)-Streptenol B, C and D" see the whole document ---	8
P,Y	J.ORG.CHEM., vol. 61, no. 23, 1996, WASHINGTON, pages 7998-7999, XP002035361 MENG,D. ET AL: "Studies toward a Syntesis of Epothilone A: Use of Hydropyran Templates for the Management of Acyclic Stereochemical Relationships" see the whole document ---	1-9

	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 97/00111

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	J.ORG.CHEM., vol. 61, no. 23, 1996, WASHINGTON, pages 8000-8001, XP002035362 BERTINATO,P. ET AL.: "Studies toward the Synthesis of Epothilone A: Stereocontrolled Assembly of the Acyl Region and Models for Macrocyclisation" see the whole document ---	1-9
P,Y	ANGEW.CHEM.INT.ED.ENGL., vol. 35, no. 20, November 1996, WEINHEIM, pages 2399-2401, XP002035372 NICOLAOU,K.C.ET AL.: "An Approach to Epothilones Based on Olefin Methathesis" * see page 2400, examples 6,8 as well as scheme 3 * see the whole document ---	1-9
E	WO 97 19086 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH ;HOEFLE GERHARD (DE); KIFFE MICHAEL (D) 29 May 1997 see the whole document -----	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 97/00111

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9310121 A	27-05-93	DE 4138042 A	27-05-93
		AU 2943792 A	15-06-93

WO 9719086 A	29-05-97	DE 19542986 A	22-05-97

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Aktenzeichen

PCT/DE 97/00111

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D493/04 C07C47/21 C07D319/06 C07D277/24 C07C59/01

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	ACC.CHEM.RES., Bd. 28, 1995, Seiten 446-452, XP002035670 GRUBBS, R.H. ET AL.: "Ring-Closing Metathesis and Related Processes in Organic Synthesis" * siehe insbesondere Seite 2450, rechte Spalte, Reaktion 9 und folgende Diskussion * siehe das ganze Dokument ---	1
Y	WO 93 10121 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH ; CIBA GEIGY AG (CH)) 27. Mai 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	2,9

-/-

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungsmäßiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungsmäßiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. Juli 1997

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

02.09.97

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Stellmach, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 97/00111

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	J.ANTIBIOT., Bd. 49, Nr. 6, Juni 1996, Seiten 560-563, XP002035370 GERTH, K. ET AL.: "Epothilones A and B: Antifungal and Cytotoxic Compounds from Sorangium cellulosum (Myxobacteria)" siehe das ganze Dokument ---	2,9
Y	CANCER RES., Bd. 55, 1. Juni 1995, BALTIMORE, Seiten 2325-2333, XP002035371 BOLLAG, M.D. ET AL.: "Epothilones, a New Class of Microtubule-stabilizing Agents with a Taxol-like Mechanism of Action" in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	2,9
X	J.ORG.CHEM., Bd. 38, 1973, WASHINGTON, Seiten 2136-2143, XP002035671 MEYERS, A.I. ET AL.: * siehe Seite 2140, rechte Spalte, Beisp. 34 * siehe das ganze Dokument ---	4
Y	HELV.CHIM.ACTA., Bd. 4, 1983, BASEL, Seiten 1253-1261, XP002035672 KELLER-SCHIERLEIN, W. ET AL.: "(3S,8E)-1,3-Dihydroxy-8-decen-5-on, ein Stoffwechselprodukt von Stryptomycetes fimbriatus" * siehe Seite 1254, Beispiel 8 * siehe das ganze Dokument ---	2,7
A	CHEM.BER., Bd. 100, 1967, WEINHEIM, Seiten 720-735, XP002035673 NERDEL, F. ET AL.: "Hepten-(6)-Säuren und Bicyclo[3.3.1]- bzw. -[3.2.0]heptanone-(6)" siehe das ganze Dokument ---	4,5
P,X	ANGEW.CHEM.INT.ED.ENGL., Bd. 35, Nr. 23/24, Januar 1997, WEINHEIM, Seiten 2801-2803, XP002035359 BALOG, A. ET AL.: "Total Synthesis of (-)-Epothilone A" * siehe Seite 2803, Schema 4, Beispiele 19, 11, 23 * siehe das ganze Dokument ---	1-9

-/--

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen
PCT/DE 97/00111

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	J.AM.CHEM.SOC., Bd. 119, Nr. 11, 1997, WASHINGTON, Seiten 2733-2734, XP002035373 MENG,D. ET AL.: "Remote Effects in Macrolide Formation through Ring-Forming Olefin Metathesis: An Application to the Synthesis of Fully Active Epothilone Congeners " " siehe Seite 2733, Verbindung 22, sowie Seite 2734, rechte Spalte, Scheme 4 * siehe das ganze Dokument ---	1,2,9
P,X	TETRAHEDRON LETT., Bd. 38, Nr. 12, 1997, OXFORD, Seiten 2061-2064, XP002035674 TAYLOR,R.E. ET AL.: "Towards the Synthesis of Epothilone A : Enantioselective Preparation of the Thiazole Sidechain and Macrocyclic Ring Closure " * siehe Seite 2062, Fig. 1, Beisp. C13-C19 sowie Seite 2063, Scheme IV * siehe das ganze Dokument ---	1,3,7
P,X	ANGEW.CHEM.INT.ED.ENGL., Bd. 36, Nr. 1/2, 1997, WEINHEIM, Seiten 166-168, XP002035364 YANG,Z. ET AL.: "Total synthesis of Epothilone A : The Olefine Metathesis Approach" * siehe Seite 166, Beisp. 6, 10 sowie Seite 167, Beisp. 6,10,11 * siehe das ganze Dokument ---	1-9
P,Y	LIEBIGS ANN.CHEM., Dezember 1996, WEINHEIM, Seiten 2135-2140, XP002035675 BLECHERT,S. ET AL.: "Synthesis of (-)-Streptenol A,(1-)-Streptenol B, C and D" siehe das ganze Dokument ---	8
P,Y	J.ORG.CHEM., Bd. 61, Nr. 23, 1996, WASHINGTON, Seiten 7998-7999, XP002035361 MENG,D. ET AL: "Studies toward a Syntesis of Epothilone A: Use of Hydropyran Templates for the Management of Acyclic Stereochemical Relationships" siehe das ganze Dokument ---	1-9

	-/--	

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 97/00111

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P.Y	J.ORG.CHEM., Bd. 61, Nr. 23, 1996, WASHINGTON, Seiten 8000-8001, XP002035362 BERTINATO,P. ET AL.: "Studies toward the Synthesis of Epothilone A: Stereocontrolled Assembly of the Acyl Region and Models for Macrocyclisation" siehe das ganze Dokument ---	1-9
P.Y	ANGEW.CHEM.INT.ED.ENGL., Bd. 35, Nr. 20, November 1996, WEINHEIM, Seiten 2399-2401, XP002035372 NICOLAOU,K.C.ET AL.: "An Approach to Epothilones Based on Olefin Methathesis" * siehe Seite 2400, Beips. 6, 8 sowie Scheme 3 * siehe das ganze Dokument ---	1-9
E	WO 97 19086 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH ;HOEFLE GERHARD (DE); KIFFE MICHAEL (D) 29.Mai 1997 siehe das ganze Dokument -----	1-9

Formblatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Aktenzeichen

PCT/DE 97/00111

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9310121 A	27-05-93	DE 4138042 A	27-05-93
		AU 2943792 A	15-06-93

WO 9719086 A	29-05-97	DE 19542986 A	22-05-97
